

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6244302号
(P6244302)

(45) 発行日 平成29年12月6日(2017.12.6)

(24) 登録日 平成29年11月17日(2017.11.17)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 M 37/00 (2006.01)
 A 6 1 M 37/00 5 5 0
 A 6 1 M 37/00 5 9 0

請求項の数 37 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2014-534735 (P2014-534735)	(73) 特許権者	511227440
(86) (22) 出願日	平成24年10月4日(2012.10.4)		インキューブ ラブズ, エルエルシー
(65) 公表番号	特表2014-528332 (P2014-528332A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 951
(43) 公表日	平成26年10月27日(2014.10.27)		31, サン ノゼ, リングウッド ア
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/058813		ベニュー 2051
(87) 国際公開番号	W02013/052708	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成25年4月11日(2013.4.11)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成27年9月2日(2015.9.2)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/626,909		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成23年10月4日(2011.10.4)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体薬物の送達装置、製剤および使用の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者の体内に固形薬剤をインピボ送達するための装置であって、

壁および前記壁におけるポートを備える筐体であって、前記患者の前記体内に移植されるように構成される、筐体；

前記筐体中に配置された少なくとも1つのベルトであって、前記ベルトは、複数回用量の固形薬剤を担持するように構成され、各回の用量の薬剤が、密閉されたパッケージング容器中に配置され、少なくとも1種の薬物を含む、ベルト；

近位端と遠位端および管腔を有する細長い部材であって、薬剤用量が前記管腔を通過して前進して選択された組織部位へと送達され得るように、前記近位端が筐体壁におけるポートに連結され、前記管腔が前記薬剤用量を受け入れるような寸法にされている、細長い部材；ならびに

前記パッケージング容器に穴をあけ、前記筐体壁におけるポートおよび細長い部材の管腔を通じて1回用量の薬剤を前記パッケージング容器から組織送達部位へと前進させるための機構であって、

前記機構は、前記パッケージング容器に穴をあけ、前記薬剤用量を前記パッケージング容器から前進させるための前進部材を含み、

前記機構は、前記前進部材が前進させられたときに、個別のパッケージング容器の反対の端部に穴をあけ、前記パッケージング容器の外に前記1回用量の薬剤を前進させるように、前記前進部材を前記少なくとも1つのベルトに取り付けられた個別の密閉されたパ

10

20

パッケージング容器と整列させるように構成される、機構とを含む、装置。

【請求項 2】

前記機構が、前記前進部材を前進させるための駆動源を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記前進部材が、金属ワイヤを含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記駆動源が、電気機械的駆動源を含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 5】

前記駆動源が、電気モータ、リニア誘導モータ、ソレノイドまたは圧電駆動源を含む、請求項 4 に記載の装置。 10

【請求項 6】

前記駆動源が、形状記憶ワイヤまたは熱活性化形状記憶ワイヤを含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 7】

前記駆動源が、機械的駆動源またはスプリングを含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 8】

前記機構が、前記前進部材を前進させるための前進手段を備え、前記前進手段が前記駆動源および前記前進部材に作動可能に接続されている、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 9】 20

前記前進手段が、ピンチローラを含む、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

前記細長い部材が、前記薬剤用量を受け入れるような寸法にされた管腔を有するカテーテルを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記カテーテルが、標的送達部位における長期間の移植を可能にする無外傷性遠位部を備える、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】

前記装置の少なくとも一部が、生体適合性コーティングを備える、請求項 1 に記載の装置。 30

【請求項 13】

前記生体適合性コーティングが、シリコン、ポリウレタンまたはフルオロポリマーを含む、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】

前記機構に作動可能に接続された制御器をさらに含み、前記制御器が、前記機構による前記薬剤用量の送達を制御するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 15】

前記制御器が、規則的な間隔で 1 回用量の薬剤を送達するように構成されている、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 16】 40

前記間隔が、約 1 時間、8 時間、12 時間、1 日、2 日または 1 週間を含む、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 17】

前記制御器が、入力に応答して 1 回用量の薬剤を送達するように構成されている、請求項 14 に記載の装置。

【請求項 18】

前記入力が、RF または前記患者の体外から送信される他の信号に対応する、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 19】

前記入力が、前記患者の体内または体上のセンサから受信される信号に対応する、請求項 50

17に記載の装置。

【請求項20】

前記センサから受信された前記信号が、生理学的事象に対応する、請求項19に記載の装置。

【請求項21】

前記生理学的事象が、てんかん発作、発作前事象、不整脈、高血糖症または高血圧症である、請求項20に記載の装置。

【請求項22】

前記ベルトを前進させるためのベルト駆動手段をさらに含む、請求項1に記載の装置。

【請求項23】

前記ベルトが、前記ベルト駆動手段による前記ベルトの前進を制御するための指示手段を備える、請求項22に記載の装置。

【請求項24】

前記指示手段が、前記ベルト中の穴、光学的印または電磁的印を含む、請求項23に記載の装置。

【請求項25】

前記筐体が、前記患者の体内に移植されるように構成されている、請求項1に記載の装置。

【請求項26】

前記筐体が、前記患者の体内に移植されて前記患者の心臓に1回用量の薬剤を送達するように構成されている、請求項25に記載の装置。

【請求項27】

前記装置が、1回用量の薬剤を前記患者の脳に送達するように構成されている、請求項1に記載の装置。

【請求項28】

前記パッケージング容器が、実質的に円筒形状を有し、前記前進部材が前記円筒形状の端部に穴をあけるように構成されている、請求項1に記載の装置。

【請求項29】

前記ベルトが、長期間にわたって前記患者に薬剤を送達するために、予備の1回用量の薬剤を複数担持するように構成されている、請求項1に記載の装置。

【請求項30】

前記長期間が、約1年間、約2年間または約5年間までである、請求項29に記載の装置。

【請求項31】

前記複数回用量の薬剤をさらに含む、請求項1に記載の装置。

【請求項32】

前記1回用量の薬剤が、ペレットの形状を備える、請求項31に記載の装置。

【請求項33】

前記パッケージング容器が、ホイルパッケージングを含む、請求項31に記載の装置。

【請求項34】

前記パッケージング容器が、気密密封されている、請求項31に記載の装置。

【請求項35】

前記1回用量の薬剤が、てんかんの処置のための薬物を含む、請求項31に記載の装置。

【請求項36】

前記1回用量の薬剤が、不整脈の処置のための薬物を含む、請求項31に記載の装置。

【請求項37】

前記1回用量の薬剤が、糖尿病の処置のための薬物を含む、請求項31に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明の背景

1. 本発明の分野

本発明の実施形態は、薬物送達デバイスおよびその使用方法に関する。より特定すると、本発明の実施形態は、固形薬物および他の治療剤の送達のための移植可能な薬物送達デバイスに関する。

【0002】

多くの医療処置における現在のトレンドは、他の組織への毒性を回避するために特定の標的部位に薬物を送達すること、および薬物とその部位に送達されるタイミングおよび送達される薬物の量をより正確に制御することを必要とする。多くの場合、これは移植可能な薬物ポンプを必要とし得る。しかし、現在利用可能なポンプは、その大きさと出力要件のために、多くの医学適用、特に極めて厳密に制御された用量の薬物が必要とされ得る脳、心臓および他の組織への薬剤の送達には適していない。また現在の装置は、レザーの大きさが限られていることおよび/または薬物の限られた貯蔵寿命のために薬物の頻繁な補充を必要とし得る。したがって、インビボでの薬物送達のための改善された移植可能な薬物送達デバイスおよび関連する方法に対する必要が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明の実施形態は、ヒト患者または哺乳動物の体内の様々な位置に固形の薬剤を送達するための装置、システム、製剤および方法を提供する。多くの実施形態は、固形の薬剤を送達するための移植可能な装置を提供し、前記薬剤は、様々な医学的状態、例えばてんかんおよび他の神経状態；糖尿病および他の内分泌状態；ならびに心不整脈および他の心律動障害を処置するための1つまたはそれよりも多くの固形薬物を含む。特定の実施形態は、長期間にわたって医学的状態を処置するために送達部位にペレットなどの固形薬剤を送達するための密閉移植型装置を提供する。実施形態はまた、装置の実施形態または他の薬物送達装置によって送達される1つまたはそれよりも多くの薬物を含む様々な固形薬剤または製剤も提供する。

【0004】

1つの実施形態は、i) 複数回用量の薬剤を備える1つまたはそれよりも多くのベルトと、ii) ベルトに係合し、個々の用量の薬剤をベルトから筐体壁におけるポートを通じて選択された組織送達部位に移送するための送達機構とを有する筐体を含む固形薬剤または製剤のインビボ送達のための装置を提供する。多くの実施形態では、機構は、金属ワイヤなどの前進部材と、例えば前進部材を押すことによって、前進部材を前進させるためのピンチローラなどの前進手段とを含む。薬剤の用量は、典型的にはベルトと一体であるかまたは別様にベルトに取り付けられたパッケージング容器（例えばパッケージングとも称される）に個別に収容される。パッケージング容器は、典型的には密閉されており、好ましい実施形態では、気密密閉されている。1つの実施形態では、パッケージング容器は密閉されたホイールパッケージングに対応し得る。1つまたはそれよりも多くの実施形態によれば、前進部材は、密閉されたパッケージング容器から筐体におけるポートを通じて固形薬剤を押し出すように構成される。

【0005】

1つまたはそれよりも多くの実施形態によれば、固形薬剤はペレットに製剤化されるが、他の固形製剤も想定される（例えば粉末、ナノ粒子等）。各々のペレットは、てんかん、不整脈または糖尿病などの特定の医学的状態（単数または複数）を処置するための選択された用量の薬物を含む。用量は、患者の体重、年齢および状態の重症度（例えば中等度の不整脈対重度の不整脈）を含む特定の状態に基づいて選択可能である。また、薬剤ペレットは、望ましくは、例えばペレットが制御された方法で崩壊し、溶解して、状態の処置のために十分な薬物濃度を達成し、維持する（組織部位、血漿または他の組織位置のいずれかにおいて）ための崩壊剤を含む1つまたはそれよりも多くの薬学的添加剤を用いて製剤化される。ペレットはまた、望ましくは、薬物とその効力および治療有効性を維持する

10

20

30

40

50

ためにインピボで数年またはそれよりも長い製品寿命を有するように製造される。ペレットは、状態（単数または複数）の処置のための複数の薬物、例えばH I V A I D Sの処置のための抗ウイルス薬のカクテルを含み得る。

【0006】

1つまたはそれよりも多くの実施形態によれば、ペレットは複数回用量の薬剤を保持し、投与するように構成可能である。ペレットは、スプリングで負荷をかけられ得るか、または他の前進手段を使用可能であり得る。望ましくは、ペレットは、長期間、例えば2年またはそれよりも長くにわたって状態の処置を提供するのに十分な供給量の薬剤ペレットを含む。

10

【0007】

多くの実施形態では、カテーテルなどの細長い部材を筐体中の開口部に連結可能である。細長い部材は、薬剤ペレットを受け入れるような寸法にされた管腔、ポートまたは他の筐体開口部に連結された近位端、およびペレットを標的組織部位に送達するために筐体の開口部を通して延びる遠位端または先端部を有する。望ましくは、遠位先端部は、炎症等のような異物反応を伴わずに標的組織部位における長期間の移植を可能にする無外傷性構造を有する。ペレットをパッケージング容器から押し出すために使用されるのと同じ前進ワイヤ（または他の前進部材）が、ペレットを細長い部材の管腔内へと押し込むか、または前進させて標的組織部位に出すためにも用いられる。

【0008】

多くの実施形態では、装置は、例えば薬剤ペレットを送達するための駆動源の作動および制御を含む薬剤送達過程の1つまたはそれよりも多くの局面を制御するための制御器に接続される。制御器は、薬剤が長期間にわたって選択された規則的な間隔（例えば1日1回または2回等）で送達される送達レジメンを含むようにプログラムすることも可能である。制御器はまた、薬剤の送達を開始するか、または送達レジメンを変更する（例えば1日1回から1日2回へ）信号（例えば無線または別の方法）を受信するように構成することも可能である。このようにして、患者または医療提供者は、特定の事象（例えば狭心症の発症もしくはてんかんの発作前事象）または患者の状態もしくは診断もしくはその両方の長期的な変化に応じて薬剤の送達を増減可能である。

20

【0009】

1つまたはそれよりも多くの実施形態によれば、制御器は、ペレット中の薬剤によって処置される状態、例えば糖尿病性高血糖症（インスリンによって処置される）またはてんかん発作（フロセמידによって処置される）を示す生理学的/生物学的パラメータを感知するグルコースセンサなどの移植型センサに作動可能に接続されるか、または他の方法で移植型センサからの入力を受け取ることが可能である。制御器は、状態を示すセンサからの入力を受け取った場合、医学的状态を処置するために1つまたはそれよりも多くの薬剤ペレットの標的組織部位への送達を開始する。センサからの最初の入力およびその後の入力の両方を利用して、状態が消失するか、または他の方法で処置されるまで長期間にわたって薬剤ペレットの送達を増減可能である。制御器はまた、送達された薬物の血漿/血液濃度または他の組織濃度を測定するように構成された他のセンサからの入力を受け取ることが可能である。これらの入力を利用して、薬物の選択された濃度（例えば血漿中、組織中等）ならびに選択された薬物動態プロフィールを達成するように薬剤の送達を増減することも可能である。薬物センサは、体内の複数部位における薬物の分布の薬物動態モデルを開発するために、標的組織部位ならびに体内の他の部位（例えば静脈または動脈）に位置付けることが可能である。装置はまた、薬剤ペレットの供給量がいつ使い果たされたかおよび/または正確にいくつの薬剤ペレットが残っているかを示す制御器に接続されたセンサも備えることが可能である。制御器は、今度はこの情報を外部の通信デバイス、例えば携帯電話、携帯型モニタまたは遠隔モニタ（例えば診療所にある）に送信可能である。このようにして、患者および/または医療提供者は、装置の薬剤がなくなる前に適切な措置をうまく講じることが可能である。

30

40

50

【0010】

ペレットまたは他の固形の薬剤は、皮下組織などの送達部位に送達され、標的組織部位で薬物の所望の濃度を生じさせるためにそこで破壊され、崩壊して、体組織液によって吸収されるように構成される。一部の適用では、送達部位は標的部位と同じ、例えば脳であり得る。他の適用では、標的部位は送達部位と異なってもよく、例えば送達部位は胸部の筋肉組織であり得、標的部位は心臓または肝臓であり得る。送達部位は標的部位に隣接してもよく、例えば下層の筋肉組織に送達するために脂肪であり得、または送達部位は対向しない部位に設置することも可能であり、例えば心臓の部位に達する筋内送達であり得る。いずれの場合も、薬剤ペレットは選択された用量の薬物を含むことが可能であり、標的組織部位で薬物の治療有効濃度を生じさせるように崩壊し、体組織液によって溶解されるように構成され得る。多くの適用では、これは、ペレットが送達部位の体組織液（例えば間質液）によって溶解され、次にその部位で薬物が組織から血流に拡散して、血流中で標的組織部位へと運ばれることを含む。したがって、これらや他の適用では、ペレット中の薬物の用量を、ペレットの溶解の間および溶解後の選択された期間にわたって薬物の選択された血漿（または他の組織区画）濃度（または濃度範囲）を達成するように増減可能である。

10

【0011】

一部の実施形態では、ペレット（薬物用量を含む）は、崩壊して、脳の脳脊髄液（CSF）などの身体区画内の組織液によって溶解され、その区画内の組織液中で選択された濃度を達成するように構成される。てんかんおよび他の発作などの様々な神経障害を処置するための特定の実施形態では、ペレットは、発作の発生を防止するか、またはその期間および重症度を低減するために、脳を浸しているCSF全体にわたって選択された薬物濃度を迅速に達成するように、速やかに崩壊して、CSF中に溶解されるように構成される。これは、1つまたはそれよりも多くのスーパー崩壊剤ならびにペレットの内部または表面の崩壊促進特徴（例えば孔、割れ目または他の貫入部）の使用によって達成可能である。これはまた、ペレットの構造を弱める体液の進入のための割れ目および他の構造的欠損を形成するか、または小さな断片へのペレットの分解を開始する機械的エネルギー、電磁エネルギー、音響エネルギーまたは他のエネルギーで、送達の前または送達後にペレットを処理することによっても達成可能である。他の実施形態では、患者の体内に送達するための固形薬剤が提供され、前記薬剤は、疾患または状態の処置のための少なくとも1つの薬物を含み、(i) 薬剤に実質的な分解または有害効果をもたらすことなく長期間にわたって体内に移植された容器中で貯蔵され、(ii) 送達部位に送達され、かつ(iii) 送達部位で組織液に溶解して、疾患または状態を処置するために標的組織部位で治療効果を生じさせるような形状および材料特性を有する。

20

30

【0012】

様々な適用において、本発明の実施形態は、てんかん発作、高血圧症、高コレステロール症、糖尿病、冠動脈不整脈（心房性および心室性の両方）、冠動脈虚血（例えば心臓発作および/または冠動脈狭窄による）、脳虚血、脳卒中、貧血または他の同様の状態を含む多くの医学的状态のための処置を提供する固形薬物を送達するために使用可能である。装置は、標的組織部位（例えば脳）もしくはその近傍に、または遠く離れた送達部位に（例えば胸部もしくは大腿で皮下に、筋内に）移植可能である。本発明のさらなる実施形態は、これらまたは他の状態のうちの2つまたはそれよりも多くのための並行処置を提供して、患者が1日のうちに複数回用量の複数の薬物を服用する（例えば経口的にまたは非経口的な手段によって）必要性を取り除くために使用可能である。これは、認知障害の患者を含む長期的な慢性状態を有する患者に対して特に有益である。

40

【0013】

本発明を使用するための方法の例示的な実施形態では、処置される状態に応じて選択された送達部位（例えば脳、または心臓への送達のための胸筋部（pectoral region））に装置を移植可能である。移植は、当該分野で公知の観血的または最小侵襲の外科手術を用いて行うことが可能である。移植の前に、長期間、例えば数か月または

50

数年間にわたって送達部位にペレットを送達するために選択された数のペレット（または他の固形薬物製剤）を有する本明細書で述べる1つまたはそれよりも多くのペレットを装置に装着可能である。移植されると、ペレットは、密閉されたパッケージングに貯蔵されているという事実により、ペレットへの分解または有害効果（例えば薬効または治療有効性の低下）を伴わずに長期間（例えば1年、2年または5年またはそれよりも長く）装置中に貯蔵され得る。装置は、規則的な間隔（例えば1日1回、週に1回、月に1回等）で、またはセンサからの入力に応答して送達部位に固形薬物を送達可能である。後者の場合、入力は、てんかん発作または発作前事象などの特定の医学的状態または生物学的/生理学的な事象を示し得る。本明細書で述べる制御器は、センサの入力に基づいていつ送達を開始すべきかを決定するため、および/または規則的な間隔での送達を用いる実施形態に關しては送達の時間間隔を決定するために使用可能である。いずれの場合も、制御器は、薬物ペレットを筐体内部から組織部位へと送達するように機構に信号を送ることが可能である。その部位で薬物ペレットが崩壊/分解し、局所組織液中に溶解して局所標的組織部位を処置する（例えばCSF中に溶解して脳を処置する）か、またはその後で血流に吸収されて、遠く離れた標的組織部位（例えば肝臓、心臓等）へと運ばれるか、またはこれらの両方である。さらに、ペレットは、医学的状態を示す生理学的データ（例えば血糖）を提供するセンサまたは薬物の局所濃度および/もしくは血漿濃度を感知するように構成された別のセンサからの入力に基づいて送達可能である。一部の実施形態では、ペレットの送達は、先に送達されたペレットの崩壊の状態を感知することによって制御可能である。例えば、先のペレットが特定の崩壊状態にある（例えばペレットが完全または実質的に崩壊している）と決定されたときに次のペレットを送達可能である。これは、光信号、超音波信号または電気信号などのペレットからの信号を送受信することによって達成可能である。例えば、光信号を使用する場合は、崩壊の状態を決定するために反射率測定が使用可能である。反射率信号が特定の閾値を下回った場合に特定の崩壊状態が決定可能である。同様のアプローチは、反射された超音波またはインピーダンスの使用に關しても利用可能である。ペレットは、さらには反射された超音波信号、光信号または他の信号を増強する様々なエコー発生剤または光学的に不透明な物質もしくは他の作用物質さえも含み得る。ペレットはまた、ペレットの崩壊状態の指示を提供するように構成されたパターン、大きさまたは形状のうちの一つまたはそれよりも多くを有する様々な光学的印を備えていてもよい。

【0014】

本発明のこれらおよび他の実施形態および態様のさらなる詳細を、添付の図面を参照して以下でより十分に説明する。

本明細書は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

患者の体内に固形薬物をインビボ送達するための装置であって、

壁および上記壁におけるポートを備える筐体であって、上記患者の上記体内に移植されるように構成される、筐体；

上記筐体中に配置された少なくとも1つのベルトであって、上記ベルトは、複数回用量の固形薬物を担持するように構成され、各回の用量の薬剤が、密閉されたパッケージング容器中に配置され、少なくとも1種の薬物を含む、ベルト；

近位端と遠位端および管腔を有する細長い部材であって、上記1回用量の薬剤が上記管腔を通過して前進して選択された組織部位へと送達され得るように、上記近位端が上記筐体壁におけるポートに連結され、上記管腔が上記1回用量の薬剤を受け入れるような寸法にされている、細長い部材；ならびに

上記パッケージング容器に穴をあけ、上記筐体壁におけるポートおよび細長い部材の管腔を通じて上記用量の薬物を上記パッケージング容器から組織送達部位へと前進させるための機構

を含む、装置。

(項目2)

10

20

30

40

50

上記機構が、上記パッケージング容器に穴をあけ、上記薬剤用量を上記パッケージング容器から前進させるための前進部材と、上記前進部材を前進させるための駆動源とを備える、項目 1 に記載の装置。

(項目 3)

上記前進部材が、金属ワイヤを含む、項目 2 に記載の装置。

(項目 4)

上記駆動源が、電気機械的駆動源を含む、項目 2 に記載の装置。

(項目 5)

上記駆動源が、電気モータ、リニア誘導モータ、ソレノイドまたは圧電駆動源を含む、項目 4 に記載の装置。

10

(項目 6)

上記駆動源が、形状記憶ワイヤまたは熱活性化形状記憶ワイヤを含む、項目 2 に記載の装置。

(項目 7)

上記駆動源が、機械的駆動源またはスプリングを含む、項目 2 に記載の装置。

(項目 8)

上記機構が、上記前進部材を前進させるための前進手段を備え、上記前進手段が上記駆動源および上記前進部材に作動可能に接続されている、項目 2 に記載の装置。

(項目 9)

上記前進手段が、ピンチローラを含む、項目 8 に記載の装置。

20

(項目 10)

上記細長い部材が、上記薬剤用量を受け入れるような寸法にされた管腔を有するカテーテルを含む、項目 1 に記載の装置。

(項目 11)

上記カテーテルが、標的送達部位における長期間の移植を可能にする無外傷性遠位部を備える、項目 10 に記載の装置。

(項目 12)

上記装置の少なくとも一部が、生体適合性コーティングを備える、項目 1 に記載の装置。

(項目 13)

上記生体適合性コーティングが、シリコン、ポリウレタンまたはフルオロポリマーを含む、項目 12 に記載の装置。

30

(項目 14)

上記機構に作動可能に接続された制御器をさらに含み、上記制御器が、上記機構による上記薬剤用量の送達を制御するように構成されている、項目 1 に記載の装置。

(項目 15)

上記制御器が、規則的な間隔で 1 回用量の薬剤を送達するように構成されている、項目 14 に記載の装置。

(項目 16)

上記間隔が、約 1 時間、8 時間、12 時間、1 日、2 日または 1 週間を含む、項目 15 に記載の装置。

40

(項目 17)

上記制御器が、入力に応答して 1 回用量の薬剤を送達するように構成されている、項目 14 に記載の装置。

(項目 18)

上記入力が、RF または上記患者の体外から送信される他の信号に対応する、項目 17 に記載の装置。

(項目 19)

上記入力が、上記患者の体内または体上のセンサから受信される信号に対応する、項目 17 に記載の装置。

(項目 20)

50

上記センサから受信された上記信号が、生理学的事象に対応する、項目 19 に記載の装置。

(項目 21)

上記生理学的事象が、てんかん発作、発作前事象、不整脈、高血糖症または高血圧症である、項目 20 に記載の装置。

(項目 22)

上記ベルトを前進させるためのベルト駆動手段をさらに含む、項目 1 に記載の装置。

(項目 23)

上記ベルトが、上記ベルト駆動手段による上記ベルトの前進を制御するための指示手段を備える、項目 22 に記載の装置。

10

(項目 24)

上記指示手段が、上記ベルト中の穴、光学的印または電磁的印を含む、項目 23 に記載の装置。

(項目 25)

上記筐体が、上記患者の体内に移植されるように構成されている、項目 1 に記載の装置。

(項目 26)

上記筐体が、上記患者の体内に移植されて上記患者の心臓に 1 回用量の薬剤を送達するように構成されている、項目 25 に記載の装置。

(項目 27)

上記装置が、1 回用量の薬剤を上記患者の脳に送達するように構成されている、項目 1 に記載の装置。

20

(項目 28)

上記パッケージング容器が、実質的に円筒形状を有し、上記前進部材が上記円筒形状の端部に穴をあけるように構成されている、項目 1 に記載の装置。

(項目 29)

上記ベルトが、長期間にわたって上記患者に薬剤を送達するために、予備の 1 回用量の薬剤を複数担持するように構成されている、項目 1 に記載の装置。

(項目 30)

上記長期間が、約 1 年間、約 2 年間または約 5 年間までである、項目 29 に記載の装置。

(項目 31)

上記複数回用量の薬剤をさらに含む、項目 1 に記載の装置。

30

(項目 32)

上記 1 回用量の薬剤が、ペレットの形状を備える、項目 31 に記載の装置。

(項目 33)

上記パッケージング容器が、ホイルパッケージングを含む、項目 31 に記載の装置。

(項目 34)

上記パッケージング容器が、気密密閉されている、項目 31 に記載の装置。

(項目 35)

上記 1 回用量の薬剤が、てんかんの処置のための薬物を含む、項目 31 に記載の装置。

(項目 36)

上記 1 回用量の薬剤が、不整脈の処置のための薬物を含む、項目 31 に記載の装置。

40

(項目 37)

上記 1 回用量の薬剤が、糖尿病の処置のための薬物を含む、項目 31 に記載の装置。

(項目 38)

患者の体内における送達のための固形の 1 回用量の薬剤であって、上記 1 回用量の薬剤が疾患または状態の処置のための少なくとも 1 つの薬物を含み、(i) 上記薬剤に実質的な分解または有害効果をもたらすことなく長期間にわたって上記患者の体内に移植された筐体内に含まれる密閉パッケージング容器中で貯蔵され、(i i) 送達部位に送達され、かつ(i i i) 上記送達部位で組織液中に溶解して、上記疾患または状態を処置するために標的組織部位で治療効果を生じさせるように構成されている、固形の 1 回用量の薬剤。

50

(項目 3 9)

上記薬剤が、項目 1 に記載の装置によって送達されるように構成されている、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

(項目 4 0)

上記薬剤が、ペレットを含む、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

(項目 4 1)

上記 1 回用量の薬剤が、てんかんの処置のための薬物を含む、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

(項目 4 2)

上記 1 回用量の薬剤が、フロセミドを含む、項目 4 1 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

10

(項目 4 3)

上記 1 回用量の薬剤が、不整脈の処置のための薬物を含む、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

(項目 4 4)

上記 1 回用量の薬剤が、糖尿病の処置のための薬物を含む、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

(項目 4 5)

上記 1 回用量の薬剤が、狭心症の処置のための薬物を含む、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

(項目 4 6)

上記 1 回用量の薬剤が、複数の薬物を含む、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

20

(項目 4 7)

上記 1 回用量の薬剤が、薬学的添加剤を含む、項目 3 8 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

(項目 4 8)

上記添加剤が、少なくとも 1 つの崩壊剤または保存料を含む、項目 4 7 に記載の固形の 1 回用量の薬剤。

【図面の簡単な説明】**【0015】**

【図 1】 図 1 は、固形薬物送達装置の 1 つの実施形態を図示する。

30

【0016】

【図 1 A】 図 1 A ~ 1 F は、薬剤ペレットまたは他の剤形の薬剤を患者の体内の送達部位に送達するための、図 1 の実施形態の装置の使用を図示する。

【図 1 B】 図 1 A ~ 1 F は、薬剤ペレットまたは他の剤形の薬剤を患者の体内の送達部位に送達するための、図 1 の実施形態の装置の使用を図示する。

【図 1 C】 図 1 A ~ 1 F は、薬剤ペレットまたは他の剤形の薬剤を患者の体内の送達部位に送達するための、図 1 の実施形態の装置の使用を図示する。

【図 1 D】 図 1 A ~ 1 F は、薬剤ペレットまたは他の剤形の薬剤を患者の体内の送達部位に送達するための、図 1 の実施形態の装置の使用を図示する。

40

【図 1 E】 図 1 A ~ 1 F は、薬剤ペレットまたは他の剤形の薬剤を患者の体内の送達部位に送達するための、図 1 の実施形態の装置の使用を図示する。

【図 1 F】 図 1 A ~ 1 F は、薬剤ペレットまたは他の剤形の薬剤を患者の体内の送達部位に送達するための、図 1 の実施形態の装置の使用を図示する。

【0017】

【図 2 A】 図 2 A および 2 B は、固形薬物送達装置の 1 つまたはそれよりも多くの実施形態と共に使用するためのスリットを備えた再密閉可能な隔壁の実施形態を図示する横断面図である；図 2 A は閉じた状態の隔壁を示し、図 2 B は、薬剤ペレットの通過を可能にする開いた状態の隔壁を示す。

【図 2 B】 図 2 A および 2 B は、固形薬物送達装置の 1 つまたはそれよりも多くの実施形

50

態と共に使用するためのスリットを備えた再密閉可能な隔壁の実施形態を図示する横断面図である；図 2 A は閉じた状態の隔壁を示し、図 2 B は、薬剤ペレットの通過を可能にする開いた状態の隔壁を示す。

【0018】

【図 3 A】図 3 A は、指示手段と、パッケージング容器の外表面でベルトに取り付けられたパッケージング容器に含まれる複数回分の薬物用量とを含むベルトの実施形態を示す斜視図である。

【0019】

【図 3 B】図 3 B は、図 3 A の実施形態の側面図である。

【0020】

【図 4 A】図 4 A は、パッケージング容器の中心部分でベルトに取り付けられたパッケージング容器に含まれる複数の薬剤用量を含むベルトの実施形態を示す斜視図である。

【0021】

【図 4 B】図 4 B は、図 4 A の実施形態の側面図である。

【0022】

【図 5】図 5 は、1 回用量の固形薬剤のための個別パッケージング容器の実施形態を示す斜視図である。

【0023】

【図 6】図 6 は、駆動源、前進部材、ローラおよび前進部材スプールを含む送達機構の実施形態を示す上面図である。

【0024】

【図 7 A】図 7 A および 7 B は、送達機構と共に使用するための形状記憶金属駆動源の動作を示す側面図である。

【図 7 B】図 7 A および 7 B は、送達機構と共に使用するための形状記憶金属駆動源の動作を示す側面図である。

【0025】

【図 8 A】図 8 A は、薬剤ペレットまたは他の固形薬剤を患者の体内の標的組織部位に送達するために使用されるカテーテルの実施形態を図示する側面図である。

【0026】

【図 8 B】図 8 B は、薬剤ペレットまたは他の固形薬剤の崩壊状態を測定するためのセンサを有するカテーテルの実施形態の使用を図示する側面図である。

【0027】

【図 9 A】図 9 A ~ 9 D は、体内の異なる場所に設置するための装置の実施形態を示す；図 9 A は、脳組織内の標的部位に薬剤を送達するための脳内への装置全体の設置を示す；図 9 B は、送達カテーテルが脳組織内へと延びる頭皮への装置の設置を示す；図 9 C は、2 つの異なる送達部位に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を示す；図 9 D は、第一送達カテーテルが膝関節の近傍または膝関節内に位置付けられ、第二送達カテーテルが異なる場所に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を示す。

【図 9 B】図 9 A ~ 9 D は、体内の異なる場所に設置するための装置の実施形態を示す；図 9 A は、脳組織内の標的部位に薬剤を送達するための脳内への装置全体の設置を示す；図 9 B は、送達カテーテルが脳組織内へと延びる頭皮への装置の設置を示す；図 9 C は、2 つの異なる送達部位に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を示す；図 9 D は、第一送達カテーテルが膝関節の近傍または膝関節内に位置付けられ、第二送達カテーテルが異なる場所に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を示す。

【図 9 C】図 9 A ~ 9 D は、体内の異なる場所に設置するための装置の実施形態を示す；図 9 A は、脳組織内の標的部位に薬剤を送達するための脳内への装置全体の設置を示す；図 9 B は、送達カテーテルが脳組織内へと延びる頭皮への装置の設置を示す；図 9 C は、2 つの異なる送達部位に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を

10

20

30

40

50

示す；図 9 D は、第一送達カテーテルが膝関節の近傍または膝関節内に位置付けられ、第二送達カテーテルが異なる場所に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を示す。

【図 9 D】図 9 A ~ 9 D は、体内の異なる場所に設置するための装置の実施形態を示す；図 9 A は、脳組織内の標的部位に薬剤を送達するための脳内への装置全体の設置を示す；図 9 B は、送達カテーテルが脳組織内へと伸びる頭皮への装置の設置を示す；図 9 C は、2 つの異なる送達部位に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を示す；図 9 D は、第一送達カテーテルが膝関節の近傍または膝関節内に位置付けられ、第二送達カテーテルが異なる場所に位置付けられる 2 つの送達カテーテルを有する装置の実施形態を示す。

10

【0028】

【図 10】図 10 は、固形薬物送達装置の 1 つまたはそれよりも多くの実施形態と共に使用するための制御器の実施形態を図示する略ブロック図である。

【0029】

【図 11 A】図 11 A は、薬剤の溶解および脳内の標的部位への薬剤の送達のための脳室内における薬剤ペレットの設置を示す。

【0030】

【図 11 B】図 11 B は、送達部位から離れた標的組織部位に薬剤を輸送するための送達部位における薬剤 / 薬物ペレットの設置を示す。

【0031】

20

【図 12】図 12 A および 12 B は、体内でのペレットの崩壊および溶解を促進するようにペレットの構造を破壊する力またはエネルギーの送達を図示する薬剤ペレットの側面図である。図 12 A は、力またはエネルギーの送達前のペレットを示す；そして図 12 B は、割れ目を形成するための力またはエネルギーの送達後のペレットを示す。

【0032】

【図 13】図 13 は、ペレットの溶解を促進するための、送達前の薬剤ペレットへのエネルギーの送達を図示する側面図である。

【0033】

【図 14】図 14 は、薬剤ペレットの溶解を促進するための、送達部位への送達後のペレットへのエネルギーの送達を図示する側面図である。

30

【0034】

【図 15 A】図 15 A は、薬剤ペレットの実施形態を図示する側面図である。

【0035】

【図 15 B】図 15 B は、体組織液によるペレットの分解および溶解を加速するための特徴を有する薬剤ペレットの実施形態を図示する側面図である。

【0036】

【図 15 C】図 15 C は、コーティングと、体組織液によるペレットの分解 / 崩壊の測定のための光学的印とを有する薬剤ペレットの実施形態を図示する側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

40

本発明の実施形態は、体内の様々な位置に固形の薬剤を送達するための装置、システム、製剤および方法を提供する。多くの実施形態は、固形の薬剤を送達するための移植型装置を提供し、前記薬剤は、てんかん、糖尿病、高血圧症および高コレステロール症などの様々な医学的状態を処置するための 1 つまたはそれよりも多くの固形薬物または他の治療剤を含む。特定の実施形態は、長期間にわたって医学的状態を処置するために、送達部位 D S、および最終的には脳または心臓などの標的組織部位 T S（本明細書では標的部位 T S）に固形薬剤を送達するための密閉移植型装置を提供する。実施形態はまた、この装置または他の固形薬物送達装置の実施形態によって送達される 1 つまたはそれよりも多くの薬物を含む様々な固形薬剤または製剤も提供する。

【0038】

50

ここで図1および図1A~1Fを参照すると、固形薬剤100を送達部位DSに送達するための装置10の実施形態は、内部31、内表面32および外表面33ならびにポート35を有する筐体30を含む。本明細書で論じるように、多くの実施形態では、ポート35は、図1の実施形態に示すように、管腔61、ポート35に連結された近位端62および固形薬剤100の送達のために組織送達部位DSに位置付けられた遠位端63を有するカテーテル60などの細長い部材60（本明細書では時として伸長部材60とも称される）に連結されている。本明細書では製剤100、薬剤100としても記述される固形薬剤100は、典型的にはペレット100に製剤化されるが、本明細書で述べるように他の固形製剤も想定される。薬剤100は、様々な内分泌疾患、心臓血管疾患または神経疾患などの1つまたはそれよりも多くの医学的状態を処置するための1つまたはそれよりも多くの薬物または他の治療剤110を含む。

10

【0039】

筐体30（本明細書では容器30またはチャンバ30とも称される）は、薬剤100の複数回用量100dを有する薬物ベルト40と、ベルト40に係合し、薬剤100の個別用量100dをベルトからポート35を通じて移送し、選択された組織送達部位DSに送達するための送達機構50（本明細書では移送機構50とも称される）と、ベルトを前進させるためのベルト駆動機構または他のベルト前進手段70とを含む。用量100dは、典型的には、ベルト40と一体であるかまたは別の方法でベルト40に取り付けられたパッケージング41（本明細書ではパッケージング容器41とも称される）に個別に収容されている。一部の実施形態では、薬剤100の複数回用量100d（例えば2、3、4またはそれよりも多くの用量）は個別パッケージング容器41中に収容され得る。本明細書で論じるように、多くの実施形態では、機構50は、用量100dを、ポート35を通じてパッケージング41から細長い部材60に押し出し、選択された組織部位DSまで進めるために使用されるワイヤなどの前進部材51を備える。

20

【0040】

多くの実施形態では、ポート35は、図2Aおよび2Bの実施形態に示すように、固形の1回用量の薬剤100が、筐体内部31に液体を浸入させることなく機構50によって隔壁を通過することを可能にする密閉可能な隔壁36を含む。隔壁36は、薬剤ペレット100などの薬剤100の通過によって穴が明けられるかまたは別の方法で開放された後、開き次いで自ら閉じるのに十分な復元力を有するシリコンまたはポリウレタンなどの様々な弾性ポリマーを含み得る。特定の実施形態では、隔壁36は、再密閉可能なスリット37を有してよく、スリット37は、通常は閉じた状態であり（図2Aに示すように）、薬剤100の通過によってのみ開き（図2Bの実施形態に示すように）、隔壁36を形成する材料の弾性と復元力によって薬剤100が通過した後再び自ら閉じる。一部の実施形態では、装置10は、図1に示すように、薬剤100の送達の際に筐体内部31に液体が浸入する可能性を低減する第一隔壁36'と第二隔壁36''を備えることが可能である。

30

【0041】

筐体30は、様々なペースメーカーに使用される容器の大きさに対応可能であり、例えば筐体内の構成要素（例えば本明細書で述べる機構50、70および所望の供給量の薬剤100）の大きさと形状に依存してより大きいおよび小さいサイズも想定される。筐体30は、当該分野で公知の様々な生体適合性金属およびプラスチック、例えばPET、フルオロポリマー、PEBA X、ポリウレタン、チタン、ステンレス鋼等から製造し得る。また、筐体の内表面32または外表面33は、筐体内部31への水蒸気の透過を最小限に抑えるためにガス/水蒸気不透過性材料でコーティングし得るか、またはガス不透過層34を含み得る。適切なガス/水不透過性材料にはイソプチルゴムが含まれる。筐体30はまた、ポリウレタン、シリコン、フルオロポリマー、DACRON等を含む当該分野で公知の1つまたはそれよりも多くの生体適合性コーティング31Cも含むことが可能である。コーティング31Cは、筐体への細胞接着および他の生体接着の量を低減するために心臓

40

50

血管移植の分野で公知の様々なステロイドなどの様々な溶離薬物も含み得る。筐体 30 は、頭蓋および頭蓋腔、胸部、1つまたはそれよりも多くの胃腸器官の内部、心臓、脈管系を含む体内の様々な位置、ならびに四肢および体幹を含む様々な皮下および筋内の位置に適合するように寸法を合わせ、成形可能である。筐体 30 の全部または一部は、周囲の組織層および区画の形状、例えば頭蓋の内側の弯曲または皮膚の輪郭に合わせるように適合性材料（例えばポリウレタンシリコンおよび他の弾性ポリマー）から構築することも可能である。適合する材料はまた、周囲の体組織が長期間の移植の間に筐体の周りで成長し、形状を変えることを可能にするためにも使用可能である。このようにして、可撓性筐体を有する実施形態は、周囲組織の成長および機能に対する筐体の影響を最小限に抑え、したがって装置を非常に長い期間にわたって移植することを可能にし、それは、装置を小児に移植して成人期まで保持することを可能にするを含む。様々な適合性材料は、最小侵襲法を用いて装置 10 の移植を容易にするためにも使用可能である。そのような材料は、筐体 30 を含む装置が、外科手術ポートと誘導デバイスを通じて挿入されるように曲がるか、ねじれるか、または別の方法で適合して、その後で意図される移植部位に位置付けられたときその形状を復元することを可能にする。特定の実施形態では、筐体 30 の屈曲およびねじれは、筐体のために内蔵された可撓性接合部の使用によってさらに促進され得る。筐体 30 はまた、最小侵襲性外科手術法を用いた移植をさらに容易にするように寸法を合わせ、成形することも可能である。例えば、筐体は、様々な最小侵襲性外科手術ポートおよび誘導デバイスを通り抜けることを可能にする特定の大きさおよび円筒形などの形状を有し得る。筐体はまた、つぶれた非展開状態と拡大した展開状態を有するように構成してもよく、この場合、非展開状態は筐体を前進させるために使用され、筐体が体内の所望の場所に位置付けられたときは展開状態が用いられる。

【0042】

ここで図 3A ~ 3B および 4A ~ 4B を参照すると、様々な実施形態では、ベルト 40 は、固形薬剤 100 の複数回用量 100d およびまた指示手段 45 を含む。多くの実施形態では、指示手段 45 は、図 3A の実施形態に示すようにスプロケットに基づくベルト前進手段 70（本明細書で述べる）によってベルト 40 を前進させるために使用される穴 45h に対応する。追加的なまたは選択的な実施形態では、指示手段 45 は、i) 光学的印 45o を読み取るために光学センサ 46（例えばフォトダイオードまたは CCD）に接続されたベルト前進手段 70 によってベルト 40 を前進させる光学的にコードされた印 45o、または ii) 図 3B の実施形態に示すように電磁的印 45e を読み取るために電磁センサ 47（例えば導電性接触子）に接続されたベルト前進手段 70 によってベルト 40 を前進させる電磁的印 45e に対応し得る。さらに他の指示手段も想定される。

【0043】

ベルト 40 は、PET およびナイロンなどの当該分野で公知の様々な金属またはポリマーフィルムから製造可能である。好ましい実施形態では、ベルト 40 は、当該分野で公知の様々な化学的エッチング法を用いて、指示手段 45 と共に製造可能であるステンレス鋼のベルトを含む。1つまたはそれよりも多くの実施形態によれば、薬剤 100（例えばペレット 100）の個別用量 100d は気密密封されたパッケージング 41（本明細書ではパッケージング容器 41 とも称される）に収容可能であり、各々のパッケージング容器は、ベルトに取り付け可能であるかまたは別の方法でベルトに一体化可能である本体 44 を有する。図 3A に示す 1 つの実施形態では、パッケージング容器 41 をパッケージング容器本体 44 の表面 44s に沿ってベルト 40 に取り付けることが可能である。図 4A に示す別の実施形態では、パッケージング容器 41 をベルト 40 の中心に取り付け可能であるか、または別の方法で一体化可能である。そのような実施形態は、ベルト 40 およびパッケージング容器 41 を同じ金属/ホイルストリップまたは他の材料片（例えばポリマー）から製造することによって達成可能である。

【0044】

典型的には、パッケージング容器 41 は、図 5 の実施形態に示すように本体 44 と第一

10

20

30

40

50

端部 4 2 および第二端部 4 3 を有する円筒形状を備える。しかし、他の形状も想定される。端部 4 2 および 4 3 は、望ましくは、前進部材を第一端部 4 2 に押し込んで穴をあけ、次に第二端部 4 3 を通じてペレット 1 0 0 を押し進めるために、前進部材 5 1 の前進によって穴をあけることが可能であるように構成される。端部 4 2 または 4 3 の一方または両方が本体 4 4 に対して密閉可能であり得、好ましい実施形態では気密密閉されている。端部 4 2 および 4 3 はまた、前進部材 5 1 によって穴があいた場合、部材 5 1 が電氣的接続を作り出して回路を完成し、信号を制御器 8 0 に送り返して、それにより両端に穴があいたことの指示を与えるように、導電性材料から製造され得る。様々な実施形態では、パッケージング容器 4 1 は、薬学的パッケージングの分野で公知の様々な密閉可能なホイルおよびポリマー、例えば P E T、H D P E、ナイロンおよび当該分野で公知の他の材料を含み得る。一部の実施形態では、パッケージング容器 4 1 は、改善された不透過性および貯蔵寿命のために 2 層構造または他の多層構造を有してもよい。パッケージング容器 4 1 は、例えば接着、溶接、超音波溶接、熱積層または他の関連する方法を含む当該分野で公知の多くの取り付け方法を用いてベルト 4 0 に取り付けることが可能である。

【 0 0 4 5 】

望ましくは、ベルト 4 0 は、長期間、例えば 1 ~ 2 年または 2 ~ 5 年またはそれよりも長くにわたって特定の医学的状態の処置を提供するのに十分な供給量の薬剤ペレット 1 0 0 を含む。より短い期間も想定される。様々な実施形態では、ベルト 4 0 は数百またはそれよりも多くまでのペレット 1 0 0 を保持可能である。様々な実施形態では、装置 1 0 は、2 または 3 またはそれよりも多くのベルトを含む複数のベルト 4 0 を備えることが可能である。これらや関連する実施形態では、装置 1 0 は、1 番目のベルト 4 0 から 2 番目のベルト 4 0 にまたは他のベルト 4 0 に切り替えるための手段を備えることが可能である。そのような切り替え手段（示されていないが、電気機械分野の当業者には容易に理解可能である）は、例えばソレノイドを含むことが可能であり、独立型であるかまたは機構 5 0 に組み込むことが可能であり、かつ/またはベルト駆動機構 7 0（本明細書で述べる）を有する実施形態ではベルト駆動機構 7 0 に組み込むことが可能である。

【 0 0 4 6 】

ここで送達機構 5 0（時として前進機構 5 0とも称される）、本明細書では機構 5 0について論じる。多くの実施形態では、機構 5 0 は、筐体（示していない）内に配置される駆動源 5 2 に接続された前進部材 5 1 を含む。特定の実施形態では、図 6 に示すように、駆動源 5 2 を使用してピンチローラ 5 3 のセットの一方もしくは両方または他の前進手段を駆動可能である。ピンチローラ 5 3 は、前進部材 5 1 を挟んで押し下げて筐体 3 0 から押し出し、次にそれを筐体内へと引き戻す。したがって、これらや関連する実施形態では、駆動源 5 2 は、図 1 A ~ 1 F の実施形態に示すように順方向および次に逆方向へと直線的に動くように構成される。以下で論じるように、駆動源の速度、加速および方向のうちの 1 つまたはそれよりも多くを、例えば本明細書で述べる制御器 8 0 などの制御器によって制御し得る。また、特定の実施形態では、前進部材 5 1 は、引っ込んだ位置でスプール 5 4（または他のスプール手段 5 4）に巻きつけられた状態で保持され、その後で駆動源 5 2 によって前進したときにほどけ、筐体 3 0 内に引き戻されたときに再び巻きつけられる。

【 0 0 4 7 】

様々な実施形態では、パッケージング容器 4 1 からの薬剤ペレット 1 0 0 を、隔壁または他の開口部 3 5 を通じて、カテーテル管腔 6 1 の長さを通してカテーテル先端部 6 3 から、直接またはスロット 6 3 s から押し出すことが可能であるように、前進部材 5 1 は、カテーテル 6 0 を通じてピンチローラ 5 3（または当該分野で公知の他の前進手段）によって前進したとき良好な押出力（例えばカラム強度）および追従性特徴（誘導ワイヤの分野において公知のように）を有するように構成された可撓性金属ワイヤに対応する。前進部材 5 1 はまた、望ましくは、前進部材が筐体 3 0 内に引き戻されたときスプール 5 4 に再び巻きつけられるのに十分なほど可撓性である。これらや関連する実施形態では、前進部材 5 1 は、可撓性ステンレス鋼ワイヤ（例えば 3 0 4 v ワイヤ）またはニチノールワイ

10

20

30

40

50

ヤなどの超弾性ワイヤに対応し得る。様々な金属ワイヤ実施形態に関して、前進部材 5 1 は、押出力のための内部コアおよび可撓性と追従性の増強のための外部コイルを含んでもよい。あるいは、一部の実施形態では、ワイヤベースの前進部材 5 1 は、所望の機械特性を達成するための選択可能な直径とピッチを有するコイル状ワイヤだけを含んでもよい。また、ワイヤベースの前進部材 5 1 の全部または一部を、所望の摩擦および機械的特徴を達成するためにコーティングおよび/またはテーパリングしてもよい。コーティングは、当該分野で公知の様々な潤滑性コーティング（例えばテフロン（登録商標））を含み得る。テーパリングは、前進部材の機械特性の所望の推移を達成するスムーズテーパならびに急勾配テーパの両方を含み得る。他の実施形態では、前進部材 5 1 は、カテーテル分野で公知の様々な弾性ポリマーに対応し得る。1つのバリエーションでは、前進部材 5 1 の全部または一部は、それ自体が薬剤 1 0 0 を含むことが可能であり、前進部材の遠位部分は、送達部位 D S への送達のために筐体 3 0 からポート 3 5 を通じて前進する。前進部材は、図 6 に示すように薬剤 1 0 0 の用量 1 0 0 d に対応する固定長部分 5 1 p を備え得る。薬剤を含む前進部材 5 1 の固定長部分 5 1 p は、筐体 3 0 および/または機構 5 0 に組み込まれた当該分野で公知の任意の数の切断手段を用いて前進部材 5 1 の本体から切断されるか、または別様に折り取られることが可能である。薬剤を含む前進部材 5 1 の固定長部分 5 1 p の分離は、製造の間または製造後に前進部材 5 1 の長さに配置される目打ち線、割れ目または他の構造的欠損の使用によっても促進し得る。前進部材 5 1 の薬剤を含む実施形態は、薬剤製造分野において公知の様々なモルディングおよび他の成形法ならびに配合法を用いて製造可能である。

10

20

【 0 0 4 8 】

図 6 に示すように、前進部材 5 1 の長さおよび直径（テーパリングされた実施形態に関してはテーパを含む）は、望ましくは、薬剤ペレット 1 0 0 をカテーテル 6 0 から（以下で述べる先端部 6 3 またはスロット 6 3 s を通じて）選択された送達部位 D S へと前進させるために、カテーテル管腔 6 1 の内部を自由にたどって移動可能であるように構成される。加えて、前進部材 5 1 の先端部 5 1 t の直径および形状（図 5 に示す）は、ペレットまたは他の剤形の薬剤 1 0 0 を容易に押すことが可能であるようにペレット 1 0 0 の大きさに応じて構成される。一部の実施形態では、前進部材先端部 5 1 t は、図 5 に示すようにカテーテル 6 0 を通じてペレット 1 0 0 を押す前進部材 5 1 の能力を改善するために薬剤ペレット 1 0 0 の形状と大きさに応じて成形され、寸法付けられたキャップ 5 1 c を備え得る。一部の実施形態では、キャップ 5 1 c は、ペレットまたは他の剤形の固形薬剤 1 0 0 の形状に一致するか、または別の方法で補完する形状を有し得る。

30

【 0 0 4 9 】

様々な実施形態では、駆動源 5 2 は、スプリングなどの機械的駆動源；電気モータ、ソレノイドまたは圧電モータなどの電気機械的駆動源に対応し得る。好ましい実施形態では、駆動源 5 2 は、本明細書で述べる制御器 8 0（または他の制御器）によって制御されるブラシレス DC モータまたはステッパモータに対応し、順方向および逆方向に動くように構成される。制御器 8 0 を使用して、前進部材 5 1、そして次には薬剤ペレット 1 0 0 または他の薬剤 1 0 0 の速度、加速および方向を制御するように駆動源の速度、加速および方向を制御し得る。一部の実施形態では、前進部材 5 1 の速度は選択された送達部位 D S に応じて調整可能である。例えば、脳などの繊細な組織部位に関しては、前進部材の速度は、カテーテル 6 0 から出てくる薬剤ペレット 1 0 0 による潜在的な外傷を低減するために減速させられ得る（速度は、制御器 8 0 が薬剤 1 0 0 の送達を開始する信号を受け取ったとき、送達時間に実質的に影響を及ぼさないようにペレットがカテーテルから出る直前でも減速させられ得る）。他の場合には、ペレット 1 0 0 がカテーテルから完全に出ていく（e x i s t s）ことを確実にするためおよび/またはペレットをカテーテル先端部 6 3 から最小限の距離に押し、先端部の閉塞を防止し、送達部位 D S での薬剤ペレット 1 0 0 の崩壊を促進するために前進部材 5 1 の速度を上げてよい。

40

【 0 0 5 0 】

50

電気機械的または熱機械的駆動源 5 2 を有する装置 1 0 の実施形態はまた、駆動源 5 2 に電力を供給するためのバッテリー 5 5 または他の電源も備えることが可能である。適切なバッテリー 5 5 には、リチウム電池、リチウムイオン電池、リチウムポリマー電池、空気亜鉛電池、アルカリ電池および電池分野で公知の他の化学物質が含まれる。バッテリー 5 5 はまた、再充電可能であるように選択され、構成され得る。

【 0 0 5 1 】

再び図 1 を参照すると、様々な実施形態では、ベルト駆動機構 7 0 は、ブラシレス DC モータ、ステッパモータまたは他の電気機械的駆動手段 7 2 などの駆動源 7 2 によって駆動されるスプロケットまたは他の係合可能な前進手段 7 1 に対応し得る。一部の実施形態では、駆動手段 7 2 は、前進部材 5 1 の筐体 3 0 からの完全な前進および筐体への後退のためにスプロケット 7 1 の運動を 1 回転に（したがってベルト 4 0 の運動も）制限する様々な歯車または他の運動制御手段（例えばカム、リンク機構等）を付加された機構 5 2 と同じものであってもよい。他の実施形態では、駆動源 7 2 および / またはスプロケット 7 1 は、図 3 A に示すように、スプロケット 7 1 / ベルト 4 0 と前進部材 5 1 の運動の間に所望のレベルの同期化を達成するために、ベルトなどの同期機構または要素 7 3 によって駆動機構 5 0 に接続される。さらに他の実施形態では、スプロケット 7 1 / ベルト 4 0 と前進部材 5 1 の運動は、制御器 8 0 を使用して、本明細書で述べるマイクロプロセッサに基づく制御器 8 0 に含まれる 1 つまたはそれよりも多くのソフトウェアモジュール 8 3 （図 1 0 に示す）を例えば用いて電子的に同期させることが可能である。ベルト前進機構または手段 7 0 はまた、当該分野で公知のピンチローラ、磁気または電気ベースの駆動手段のうちの 1 つまたはそれよりも多くに対応し得る。

【 0 0 5 2 】

ここで図 7 A ~ 7 B を参照すると、一部の実施形態では、駆動源 5 2 は、例えばバッテリー 5 5 または他の電源から供給され得る電流による加熱に反応して長さを変えるニッケルチタンワイヤ（一例としてニチノールを含む）または他の形状記憶材料を含み得る。そのような実施形態では、前進部材 5 1 自体が熱拡張性形状記憶ワイヤの部分を含み得る。

【 0 0 5 3 】

ここで図 8 A を参照すると、多くの実施形態では、装置 1 0 は、ペレット 1 0 0 を標的組織部位に送達するための、筐体 3 0 に取り付けられた細長い部材 6 0 を備える。細長い部材 6 0 は、カテーテル、金属製ハイポチューブ、またはカテーテルおよび最小侵襲法の分野で公知の他の管状構造を含み得る。説明を容易にするため、部材 6 0 を送達カテーテル 6 0 またはカテーテル 6 0 と称するが、上述した他の形態も等しく適用可能である。カテーテル 6 0 は、ポリエチレン、PET、ポリウレタン、シリコン、PEBA X 等を含むカテーテル分野で公知の様々なポリマー材料から製造可能である。カテーテルはまた、ステンレス鋼を含む様々な金属材料、およびニッケルチタン合金などの様々な超弾性金属形状記憶材料（一例としてニチノールを含む）から製造してもよい。カテーテル 6 0 は、薬剤ペレットを受け入れるような寸法にされた管腔 6 1 と、筐体 3 0 の内部に位置付けられた（または開口部 3 5 に連結された）近位端 6 2 と、ペレットを送達組織部位 D S に送達するために筐体 3 0 から外側に延びる開放遠位端または先端部 6 3 とを有する。一部の実施形態では、遠位先端部 6 3 は閉鎖されていてもよいが、前進部材 5 1 （または他の前進手段）が薬剤ペレット 1 0 0 をカテーテル 6 0 の側面から押し出すことが可能であるように、カテーテル 6 0 の側面に位置付けられたスロット 6 3 s を含んでもよい。様々な実施形態では、カテーテル 6 0 の外径 6 0 D（図 1 A 参照）は 0.5 ~ 4 mm の範囲であり得、長さ 6 0 L（図 1 A 参照）は 1 ~ 10 cm の範囲であり得るが、よい大きいおよび小さい直径および長さも想定される。特定の実施形態では、カテーテル 6 0 は、装置 1 0 の位置とは異なる組織部位（例えば装置 1 0 の残りの部分が頭蓋の外側に位置する場合は脳内）にペレット 1 0 0 を送達するのに十分な長さを有し得る。

【 0 0 5 4 】

また特定の実施形態では、カテーテル 6 0 は、ペレット 1 0 0 を筐体 3 0 から送達部位 D S まで前進させるための駆動力の全部または一部を提供するように構成可能である。駆

動力は、カテーテルの長さに沿って遠位側に移動する蠕動様の収縮波を含み得る。これは、カテーテル60を、圧電材料または同様の材料から構築して電圧源に接続するか、または形状記憶材料から構築して本明細書で述べる熱出力源に接続することによって達成可能である。前者の場合は、電圧の印加によってカテーテル材料の収縮を生じさせ、後者の場合は、熱の印加によって収縮させる。カテーテル60を通じてペレット100を輸送するための代替的な実施形態では、ペレットがカテーテル表面への電圧（反対の電荷を有する）の印加によってカテーテルから弾かれるように、ペレット100を帯電させるか、または帯電コーティングを含ませることが可能である。

【0055】

望ましくは、遠位カテーテル先端部63は、標的送達部位DSにおける長期間の移植を可能にする無外傷性構造を有する。これは、テーパ形状63tを有するように先端部を構成することと、例えばシリコーンポリウレタン、フルオロポリマー、ヒドロゲル、ポリエーテルブロックアミド（PEBA）および当該分野で公知の他の材料を含む1つまたはそれよりも多くの無外傷性可撓性ポリマー材料から先端部を製造することとによって達成可能である。具体的な無外傷性材料の例には、銀ヒドロゲルおよびPEBAx（PEBAの一種）が含まれる。遠位先端部63を含むカテーテル60は、送達部位DSで様々な測定を行うための1つまたはそれよりも多くのセンサ64も含み得る。そのような測定には、薬物濃度、pH、グルコース、様々な代謝物、組織PO₂およびCO₂等が含まれ得る。

【0056】

ここで図8Bを参照すると、特定の実施形態では、センサ64は、ペレット100の分解/崩壊状態を決定するために様々な測定を行うセンサ65も含み得る。このような測定を行うための適切なセンサ65には、光学センサ、インピーダンスセンサ、音響センサおよび化学センサが含まれ得る。センサ65はまた、エミッタ66eおよび検知器66dを備えるアセンブリ66も含み得る。アセンブリ66は、反射率測定を行うための光エミッタおよび検知器、ならびに超音波測定を行うための超音波トランスデューサ（エミッタおよび検知器として構成される）を備え得る。アセンブリ66は、ペレット100の分解/崩壊状態によって変調されるか、または別の方法で変化する信号67を送信または放出し、次にそれがペレット100によって信号68として反射され、その後でこの信号を分析してペレットの分解状態を決定可能である。例えば、光学ベースのアセンブリ66を使用する場合は、信号67は、ペレットが体組織液によって溶解され、崩壊すると共に振幅が徐々に減少する反射信号68として送り返される。上記で示したように、様々な実施形態では、ペレット100は、ペレット100の分解状態の測定を容易にする光学的印100cを備えることが可能である。

【0057】

センサ65および/またはセンサアセンブリ66を有する装置10の実施形態は、先に送達されたペレットの崩壊状態を感知することによってペレットの送達を制御するか、または調節するために使用可能である。例えば、先のペレットが特定の崩壊状態にある（例えばペレットが完全にまたは実質的に崩壊している）と決定されたときに別のペレットを送達可能である。この決定は、本明細書で述べる制御器80を使用して達成可能であり、この制御器80は、ペレットの崩壊状態を分析し、この情報を用いて送達の決定を行うための1つまたはそれよりも多くのアルゴリズムを含み得る。特定の実施形態では、ペレットの崩壊状態に関する情報は、各群のデータに割り当て可能な重み付けを用いて、ペレット送達の決定を行うための他のデータと組み合わせることが可能である。このような追加的なデータには、例えば、送達された薬物110の血液/血漿濃度、ならびに送達された薬物110によって処置される医学的状態を示す生理学的データ、例えば高血糖の指標としての血糖、不整脈の指標としてのEKGまたはてんかん発作もしくは発作前事象の指標としての脳電気活動を含む様々な生理学的データ（例えば温度、pH、血液ガス等）が含まれ得る。

【0058】

ここで図9A～9Dを参照すると、様々な実施形態では、カテーテル60の長さは、装

10

20

30

40

50

置 10 を送達部位 D S の近傍に位置付けるか、または異なる場所に位置付けることを可能にするように構成可能である。例えば、図 9 A に示す 1 つの実施形態では、装置 10 を脳内 B に位置付け、カテーテル先端部 63 を少し離して位置付けることが可能である。図 9 B に示す別の実施形態では、カテーテルは、遠位先端部 63 を脳内に位置付ける一方、装置 10 を頭皮または頭蓋の外側の他の場所に配置することを可能にするのに十分な長さを有し得る。このように、送達部位 D S に配置する必要なしに、またはその部位の器官または組織に薬剤自体の作用以外の大きな作用を及ぼすことなく、装置 10 を使用して、脳などの選択可能な送達部位 D S に薬剤を送達可能である。

【 0 0 5 9 】

一部の実施形態では、装置 10 は、単一の送達装置 10 を用いて複数の位置に薬剤ペレット 100 を送達可能であるように複数のカテーテル 60 を備えることが可能である。例えば、図 9 C に示す実施形態では、第一カテーテル 60 ' の遠位先端部 63 を第一送達部位 D S₁ に配置可能であり、第二カテーテル 60 " の遠位先端部 63 を第二送達部位 D S₂ に配置可能である。図 9 D に示す実施形態では、第一送達部位 D S₁ は、関節炎の膝関節 K J (または他の関節炎関節) などの最終的な標的部位 T S への薬剤の迅速な送達を可能にするためにこの部位を含むことが可能であり、第二カテーテルの遠位先端部は、薬物 110 の長期間の制御された放出を可能にするために、筋肉組織 M または他の皮下位置などの第一部位 D S₁ から少なくとも部分的に離れた第二部位 D S₂ に配置可能である。

【 0 0 6 0 】

ここで図 10 を参照すると、多くの実施形態では、装置 10 は、機構 50 および / または 52 の作動および制御を含む薬剤送達過程のうちの 1 つまたはそれよりも多くの局面を制御するための制御器 80 を備えることが可能である。制御器は、マイクロプロセッサ、ステートデバイスまたはその両方などの論理リソース 81 ; および R A M、D R A M、R O M 等のようなメモリリソース 82 を含み得る。論理リソース 81 および / またはメモリリソース 82 は、制御器 80 の動作のための 1 つまたはそれよりも多くのソフトウェアモジュール 83 を備え得る。モジュール 83 の使用により、制御器 80 は、薬剤が長期間にわたって規則的な間隔 (例えば 1 日 1 回または 2 回等) で送達される薬剤送達レジメンを含むようにプログラムし得る。制御器はまた、薬剤の送達を開始するか、または送達レジメンを変更する (例えば 1 日 1 回から 1 日 2 回へ) 無線 85 信号 (例えば無線または別の方法) を受信する R F デバイス 84 を備えてもよい。このようにして、患者または医療提供者が、特定の事象 (例えば狭心症の発症、E K G の異常) または患者の状態もしくは診断の長期的な変化に応じて薬剤の送達を制御可能である。

【 0 0 6 1 】

制御器 80 は、薬剤ペレット 100 によって処置される状態、例えば糖尿病性高血糖症を示す生理学的パラメータを感知する装置センサ 64 または遠隔センサ 64 r からの入力 86 を受け取ることが可能である。制御器 80 は、状態を示す入力 86 を受け取った場合、医学的状态を処置するために 1 つまたはそれよりも多くの薬剤ペレット 100 の標的組織部位への送達を開始する信号 88 を送信する。センサ 64 からの最初の入力およびその後の入力の両方を使用して、状態が消失するか、または別様に選択された方法で処置されるまで長期間にわたって薬剤ペレットの送達を増減可能である。制御器 80 はまた、送達された薬物 110 の血漿濃度または他の組織濃度を測定するように構成された他のセンサ 69 からの入力 87 を受け取ることにも可能である。これらの入力 87 を使用して、薬物の選択された濃度を達成するように薬物の送達を増減することも可能である。濃度センサ 69 は、体内の複数の部位における薬物の分布の薬物動態モデルを開発するために、送達部位 D S および標的部位 T S の両方ならびに体内の他の部位 (例えば静脈または動脈) に位置付けることが可能である。

【 0 0 6 2 】

本発明の様々な方法の実施形態では、装置 10 は、ペレットまたは他の固形薬剤 100 を皮下組織などの選択された送達部位 D S に送達するために使用され、ペレットまたは他の固形薬剤は、標的部位 T S において薬物 110 の所望の濃度を生じさせるように送達部

10

20

30

40

50

位 D S で崩壊し、体組織液（例えば筋肉または真皮組織中の間質液）によって吸収される。ここで図 1 1 A および 1 1 B を参照すると、装置 1 0 の使用についての一部の実施形態では、送達部位 D S は、標的部位 T S と同じ器官および/または区画内、例えば図 1 1 A の実施形態に示すように脳であり得る。他の実施形態では、標的部位は、図 1 1 B の実施形態に示すように送達部位とは異なり得る。例えば 1 つの実施形態では、送達部位は胸部の筋内組織であり得、標的部位は、送達部位とは離れた心臓などの器官であり得る。送達部位は、標的部位の対向側、例えば下層の筋組織の標的部位に到達するための真皮送達であり得、または送達部位は対向しない側の部位に配置可能であり、例えば心臓の標的部位に到達するための筋内送達であり得る。いずれの場合も、薬剤ペレット 1 0 0 は選択された用量の薬物を含むことが可能であり、標的組織部位で薬物の治療有効濃度を生じさせるために崩壊し、体組織液によって溶解されるように構成され得る。多くの適用では、これは、ペレットが送達部位の体組織液（例えば間質液）によって溶解され、次にその部位で薬物が組織から血流に拡散して、血流中で標的組織部位へと運ばれることを含む。したがって、これらや他の適用では、ペレット中の薬物の用量を、ペレットの溶解の間および溶解後の選択された期間にわたって薬物の選択された血漿濃度（または濃度範囲）を達成するように増減可能である。

10

【 0 0 6 3 】

一部の実施形態では、図 1 1 A の実施形態に示すように、ペレット 1 0 0 は、崩壊して、脳の脳脊髄液（C S F）などの身体区画内の組織液によって溶解されて、その区画内の組織液中で選択された濃度を達成するように構成される。てんかんおよび他の発作などの様々な神経障害を処置するための特定の実施形態では、ペレット 1 0 0 は、発作の発生を防止するか、またはその期間および重症度を低減するために、脳を浸している脳脊髄液（C S F）全体にわたって選択された薬物濃度を迅速に達成するように、速やかに崩壊して、C S F 中に溶解されるように構成される。これは、ペレット 1 0 0 に配合される 1 つまたはそれよりも多くのスーパー崩壊剤の使用によって達成され得る。

20

【 0 0 6 4 】

ここで図 1 2 ~ 1 4 を参照すると、他の実施形態では、ペレット 1 0 0 の崩壊の促進は、ペレットの構造を弱めるか、体液の進入のための割れ目を形成するか、または小さな断片へのペレットの分解を開始するために、機械的エネルギー、電磁エネルギー、音響エネルギーまたは他のエネルギーで、送達前、送達の間または送達後にペレットを処理することによって達成することも可能である。図 1 2 A ~ 図 1 2 B に示すように、力およびエネルギーの送達を利用して、組織液の進入のための割れ目 1 0 5（または他の表面欠損）を形成することならびにペレットを小さな断片 1 0 6 に分解することが可能である。

30

【 0 0 6 5 】

他の実施形態では、図 1 3 の実施形態に示すように、ペレット 1 0 0 がまだ装置 1 0 内にある間にエネルギーをペレットに送達して、割れ目 1 0 5 を形成し、ペレットの構造を弱めることが可能である。前進部材 5 1 が薬剤 1 0 0 自体を含む実施形態では、エネルギーを送達して前進部材の別個の部分内に割れ目または他の構造の脆弱さを形成することによって、薬剤 1 0 0 を送達部位 D S に送達するために、薬剤 1 0 0 の用量 1 0 0 d に対応する部材 5 1 の別個の区域 5 1 p が折り取り可能である（例えば典型的には最も遠位の区域）。もう 1 つの実施形態では、エネルギーの送達は、ペレット 1 0 0 の共振周波数に対して構成された超音波周波数を有する超音波トランスデューサなどの音響エネルギー装置 9 0 の使用によって達成可能である。音響または他のエネルギー装置 9 0 は、エネルギー源 9 1 に接続可能であり、エネルギー源は、様々な電源を含むことが可能であり、駆動源 7 2 および/または送達機構 5 0 に電力を供給するために使用されるバッテリー 5 5 と同じであってもよい。

40

【 0 0 6 6 】

図 1 4 に示す別の実施形態では、ペレットがカテーテル 6 0 から押し出されて送達部位 D S に送達された後に、エネルギーをペレットに送達可能である。この実施形態では、エネルギー送達は、カテーテルの遠位先端部 6 3 に配置された超音波トランスデューサまた

50

は他のエネルギー送達デバイス90の使用によって達成可能である。超音波トランスデューサ90はエネルギーのビーム93を放出し、ビームがペレット100に作用して、割れ目105およびペレットの構造への他の効果を生じさせ、ペレットの、断片106への分解および体組織液による溶解を通じた崩壊を促進する。ペレット100の構造を破壊し、かつ/または弱めて崩壊/分解を促進するために使用可能である他の形態のエネルギーには、光(例えばレーザー)、RF、マイクロ波、熱または医療装置の分野で公知の他の形態のエネルギーが含まれる。ペレットの構造を弱める(例えば割れ目を生じさせる等)ためのエネルギー送達レジメン(例えば期間、頻度およびエネルギーの量)は、制御器80によって制御可能である。エネルギー送達レジメンは、ペレットの大きさおよび構造特性ならびに特定の送達部位DSに応じて調整可能である。様々な実施形態では、エネルギー送達デバイス90は、電源55によって電力供給され得るかまたはそれ自体の電源を備えることが可能である。

【0067】

ここで図15Aを参照すると、先に示したように本明細書では薬剤100または製剤100としても記述される固形薬剤は、典型的にはペレット100に製剤化されるが、粉末、顆粒等のような他の固形製剤も想定される。説明を容易にするために、固形薬剤100をここでは薬剤ペレット100および/またはペレット100と称するが、他の剤形の固形薬剤100にも等しく適用されることが理解される。また本明細書で使用される場合、薬剤という用語は、薬物110または他の治療剤110および1つまたはそれよりも多くの薬学的添加剤120を含む。他の治療剤110には、例えば抗体、ワクチン、微量栄養素および同様の作用物質が含まれ得る。したがって、各々のペレット100は、てんかんの処置のためのフロセミドなどの特定の医学的状態を処置するための、選択された用量の薬物または他の治療剤110を含む。用量は、患者の体重および年齢に基づいて選択可能である。また多くの実施形態では、薬剤ペレット100は、1つまたはそれよりも多くの薬学的添加剤120を用いて製剤化可能である。適切な添加剤120には、薬物を保存するための保存料と、薬物の成分と一緒に結合するための結合剤と、状態の処置のために薬物の十分な濃度を(組織部位または他の組織位置のいずれかで)達成して維持するように制御された方法でペレットを崩壊させて溶解するための崩壊剤とが含まれる。本明細書で述べるように、崩壊剤120は、当該分野で公知のスーパー崩壊剤を含み得る。スーパー崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムならびに関連する塩および同様の化合物が含まれる。

【0068】

ペレット100は、選択可能な大きさおよび形状100sを有することが可能であり、任意の数の薬物または他の治療剤を含むことが可能であり、凍結乾燥を含む様々な薬学的製造方法を用いて製造可能である。特定の実施形態では、ペレット100は円形、楕円形または他の形状を有し得る。1つまたはそれよりも多くの好ましい実施形態では、ペレット100は、ベルト40のパッケージング容器41内に収容可能であるように円筒形状を有する。ペレット100の大きさおよび形状は、薬物の所要用量、所望の崩壊速度および送達部位のうちの1つまたはそれよりも多くに基づいて選択可能である。形状はまた、ベルト40または他の同様の要素への充填を最適化するように選択可能である。ペレット100の特定の実施形態は、50個、100個または200個またはそれよりも多くのペレットをベルト40に充填可能であるように成形し、寸法を合わせることが可能である。ペレット100はまた、望ましくは、薬物とその効力および治療有効性を維持するために、インビボで貯蔵された場合は数年間、例えば2~5年間またはそれよりも長くの製品寿命を有するように製造される。そのような製品寿命は、薬物110を含むペレット100が、密閉されたパッケージング容器41に貯蔵されている間に実質的に分解せず、他の有害な作用(例えば薬物の効力または治療効果を低下させる作用、例えば薬物の効力または治療効果を10%または1%または0.1%だけ低下させる作用)を受けないように、密閉パッケージング容器41の使用ならびに保存料およびペレット100を構成する1つまたはそれよりも多くの化学成分の凍結乾燥の使用によって達成可能である。再び図1を参

10

20

30

40

50

照すると、ペレット100の貯蔵寿命はまた、湿気、空気またはペレット100の分解を引き起こし得る他の周囲条件への曝露によってペレット100に分解または他の有害効果が生じるのを最小限に抑えるように、例えば不透層34の使用により実質的に気密密封された筐体30を構築することによって延長可能である。また、筐体30の内部31は、筐体30内に侵入し得る水蒸気を吸収するゼオライト乾燥剤などの乾燥剤を含み得る。筐体30への密封単独および/または乾燥剤を併用した密封の使用は、筐体内部31が身体環境から実質的に隔離された状態を維持し、それによりペレット100の貯蔵寿命を延長することを可能にする。

【0069】

様々な実施形態では、ペレット100は、単一または複数の薬物110を含み得る。特定の実施形態では、ペレット100は、単一または複数の状態の処置のための薬物の組合せ、例えばHIV AIDSの処置のためのプロテアーゼ阻害剤などの抗ウイルス薬と、付随する細菌感染症の処置のための抗生物質とのカクテルを含み得る。

【0070】

ここで図15Bおよび図15Cを参照すると、様々な実施形態では、ペレット100は、ペレットの分解/崩壊を促進し、かつ崩壊の量および速度を定量化する様々な特徴および化学物質を含み得る(ペレット100に関して本明細書で使用される場合、分解するという用語と崩壊するという用語とは本質的に交換可能である)。様々な実施形態では、ペレットは、ペレット内部102への体組織液の進入(毛管作用を通じた)を容易にし、溶解によるペレットの崩壊を加速させるために多孔質であり得、かつ/またはペレット表面から内側に延びる1つまたはそれよりも多くの溝101を備えることが可能である。特定の実施形態では、溝101は、図15Bの実施形態に示すように、ペレットの外周104に沿った体組織液の実質的に均一な進入を生じさせるようにパターン103で配置可能である。

【0071】

ここで図15Cを参照すると、様々な実施形態では、ペレット100は、ペレット100から反射された音響または光信号を増強するエコー発生剤または光反射剤100aを含み得る。本明細書で論じるように、そのような信号は、ペレット100の崩壊の量を定量化するために使用可能である。ペレット100はまた、ペレットの崩壊状態の指標を与えるように構成されたパターン、大きさまたは形状のうちの1つまたはそれよりも多くを有する様々な光学的印100cも含み得る。パターンは、反射率(光もしくは音響)を高めるか、または逆に散乱を増強するように構成可能である。異なるパターン(例えば一部は反射性で一部は散乱を生じさせる)を有する複数の印をペレット上のいくつかの場所に位置付けることが可能である。印100cの大きさおよび形状を使用して崩壊の総量ならびに崩壊の速度を決定可能であり、例えば印のサイズが小さいほどより一層崩壊が進んでおり、印のサイズの縮小速度は崩壊の速度と相関する。印の減少速度とペレットの崩壊との間の正確な相関関係(例えば一次(first order)、二次(second order)など)を確立するために様々なキャリブレーション測定を行い得る(例えば崩壊の時間経過に対するペレット質量および印のサイズを測定する)。特定の実施形態では、印100cは、図15Cの実施形態に示すようにペレット100の長さおよび幅の全部または一部にわたって延びる直線、長方形または楕円形を含み得る。印100cについての他の想定される形状には、円形および十字形などの様々な交差形状が含まれる。印100cはまた、ペレット100の外周104に沿った様々な位置に配置し得る。

【0072】

様々な適用では、本発明の実施形態は、てんかん発作(例えばフロセミドの使用によって)、高血圧症(例えばカルシウムチャネル遮断薬、CCBの使用によって)、高コレステロール症(例えばLIPITORに使用によって)、糖尿病(例えばインスリンの使用によって)、冠動脈不整脈(心房性および心室性の両方、例えばCCBの使用によって)

10

20

30

40

50

、冠動脈虚血（例えばニトログリセリンもしくは他の血管拡張薬の使用によって）、または脳虚血、心臓発作もしくは脳卒中（例えばアスピリン、T P Aもしくは他の溶血薬の使用によって）、貧血（例えばピロリン酸第二鉄の使用によって）または他の同様の状態を含む多数の医学的状態の処置を提供するペレット100または固形薬剤を送達するために使用可能である。本発明のさらなる実施形態は、2つまたはそれよりも多くのこれらまたは他の状態のための並行処置を提供して、患者が1日のうちに複数回用量の異なる薬物を服用する（例えば経口的にまたは非経口的な手段によって）必要性を取り除くために使用可能である。これは、認知障害または身体障害の患者を含む長期的な慢性状態を有する患者に対して特に有益である。

結論

10

【0073】

本発明の様々な実施形態の上記説明は、例示と説明のために提示されたものである。上記説明は、本発明を開示された厳密な形態に限定することを意図しない。当業者には多くの修正、変更および改善が明らかになるであろう。例えば、装置の実施形態は、様々な小児および新生児適用ならびに様々な獣医学適用（例えばイヌ、ネコ、ウマ、ウシおよび他の哺乳動物に対して）のために大きさを合わせるおよびさもなければ他の方法で適合させることが可能である。

【0074】

1つの実施形態からの要素、特徴または作用は、他の実施形態からの1つまたはそれよりも多くの要素、特徴または作用と容易に組み合わせてまたは置き換えて、本発明の範囲内で数多くの追加的な実施形態を形成可能である。さらに、他の要素と組み合わせて示されているか、または記述されている要素は、様々な実施形態において、独立した要素として存在可能である。したがって、本発明の範囲は、記述された実施形態の詳細に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

20

【図1】

【図1A】

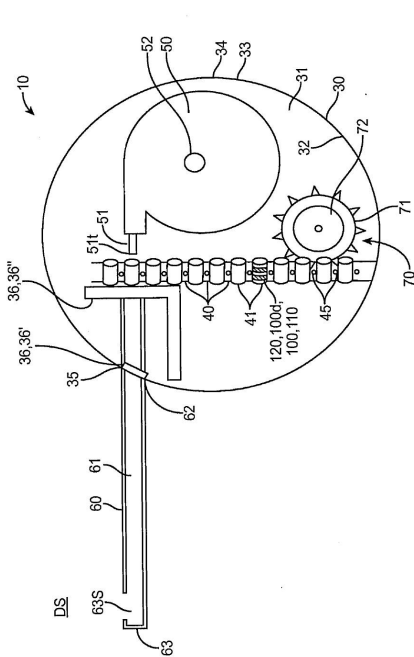


FIG. 1

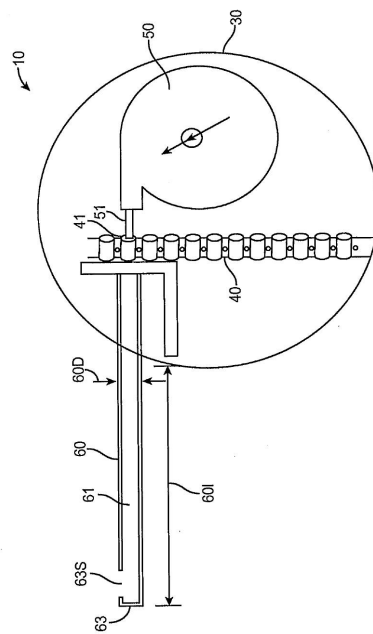


FIG. 1A

【 図 1 B 】

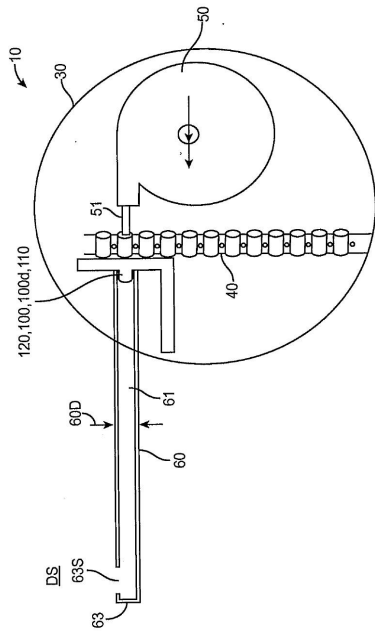


FIG. 1B

【 図 1 C 】

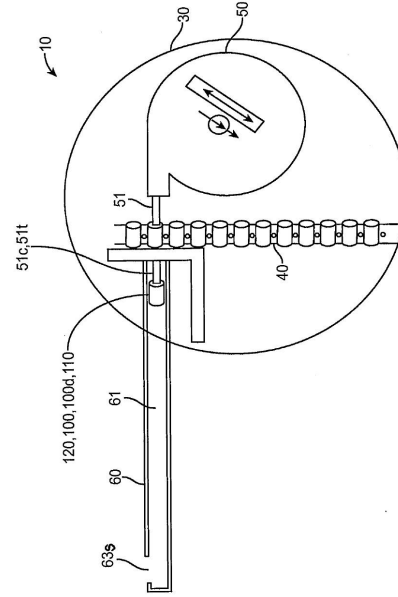


FIG. 1C

【 図 1 D 】

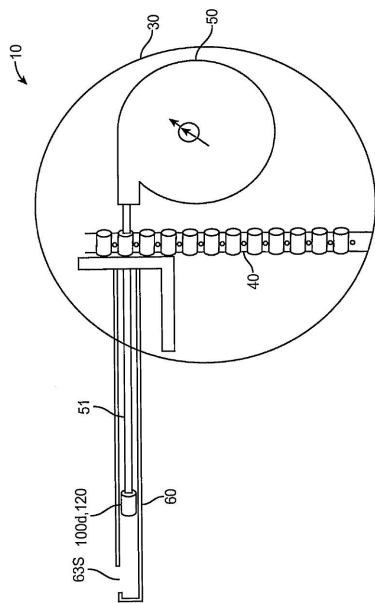


FIG. 1D

【 図 1 E 】

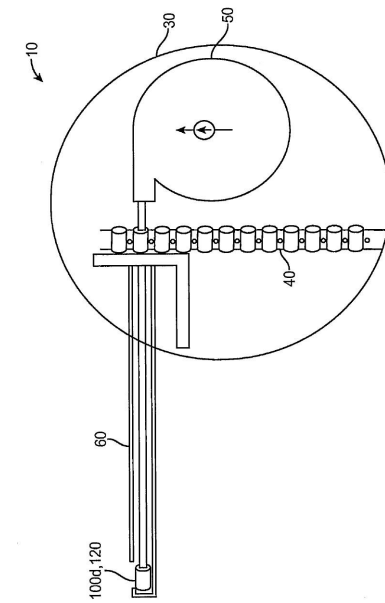


FIG. 1E

【 図 1 F 】

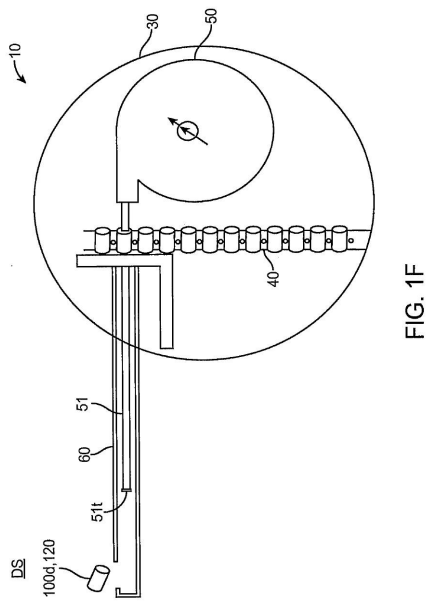


FIG. 1F

【 図 2 A 】

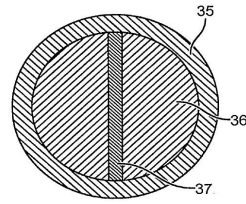


FIG. 2A

【 図 2 B 】

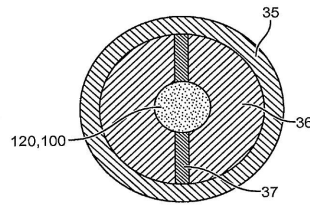


FIG. 2B

【 図 3 A 】

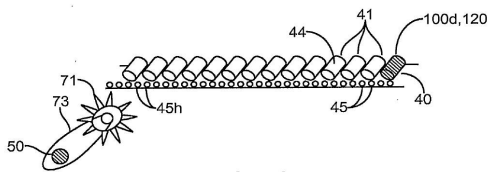


FIG. 3A

【 図 4 B 】

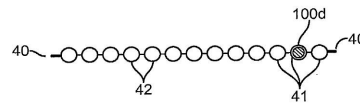


FIG. 4B

【 図 3 B 】

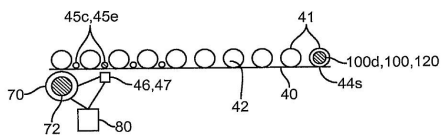


FIG. 3B

【 図 5 】

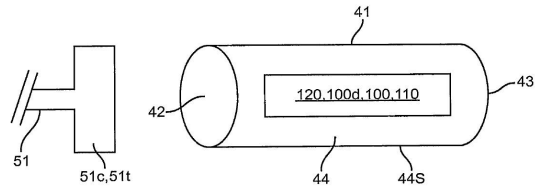


FIG. 5

【 図 4 A 】

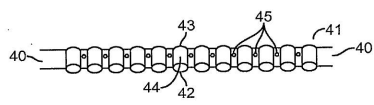


FIG. 4A

【 図 6 】

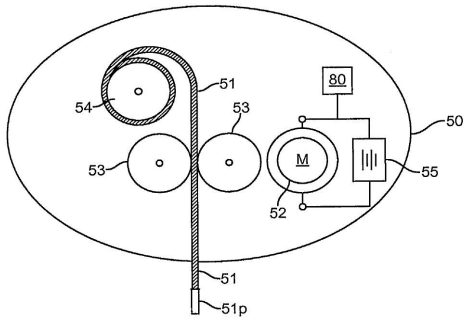


FIG. 6

【 図 7 A 】

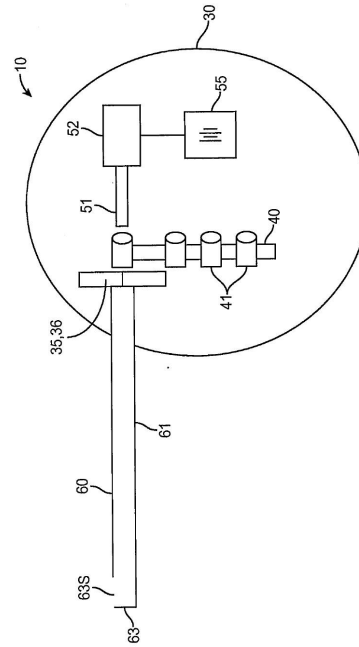


FIG. 7A

【 図 7 B 】

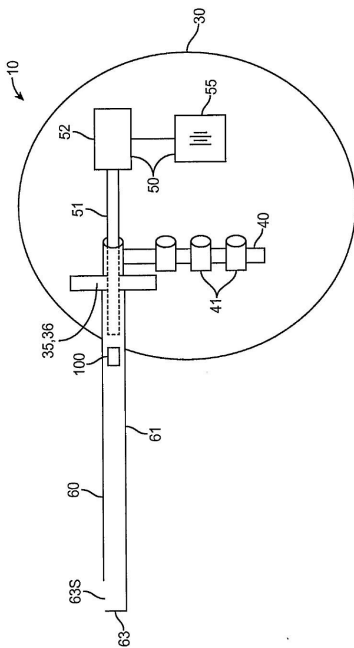


FIG. 7B

【 図 8 A 】

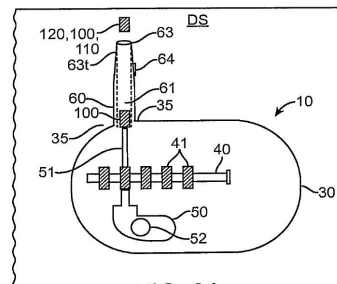


FIG. 8A

【 図 8 B 】

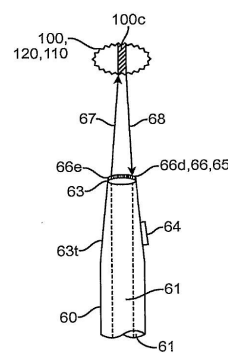


FIG. 8B

【 図 9 A 】

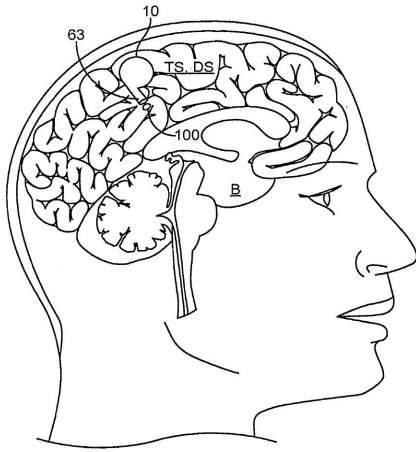


FIG. 9A

【 図 9 B 】

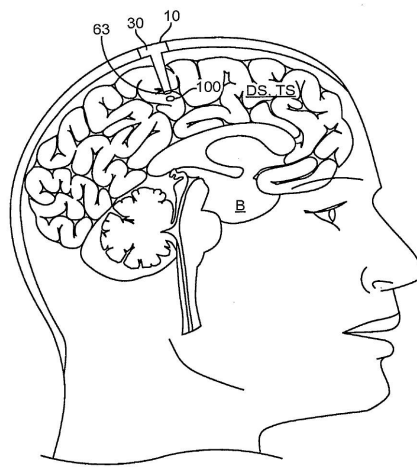


FIG. 9B

【 図 9 C 】

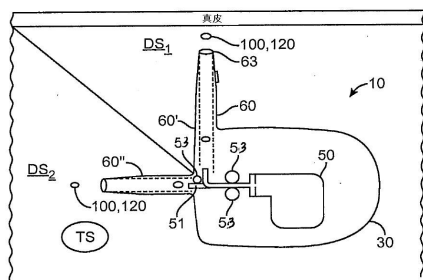


FIG. 9C

【 図 10 】

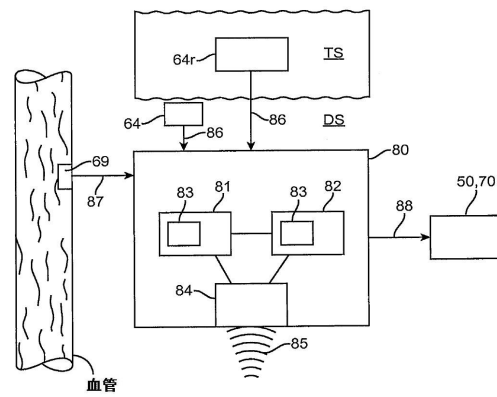


FIG. 10

【 図 9 D 】

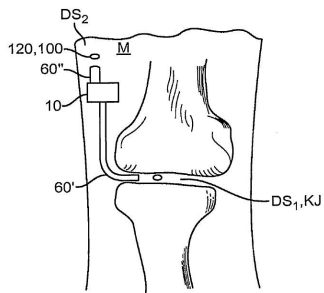


FIG. 9D

【図11A】

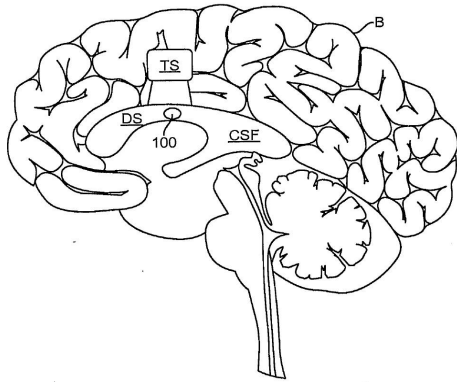


FIG. 11A

【図11B】

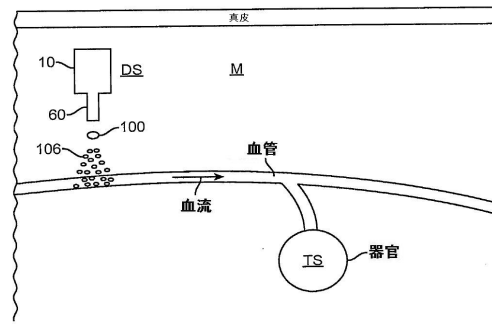
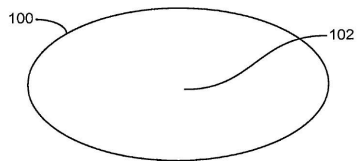


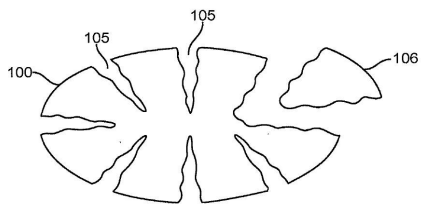
FIG. 11B

【図12】



エネルギー／力の送達前

FIG. 12A



エネルギー／力の送達後

FIG. 12B

【図13】

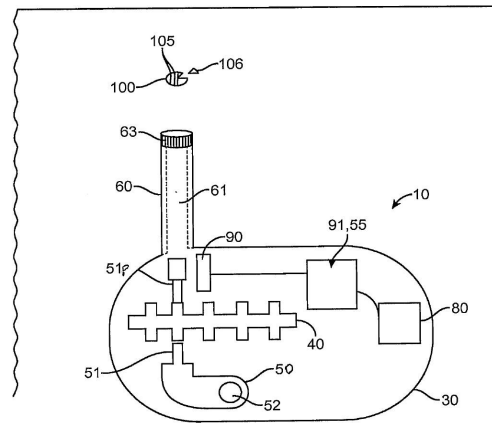


FIG. 13

【 14 】

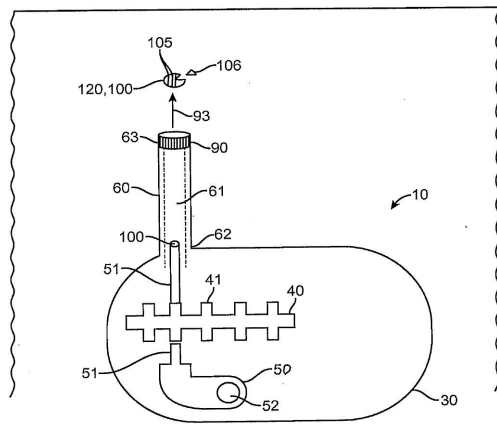


FIG. 14

【 15 A 】

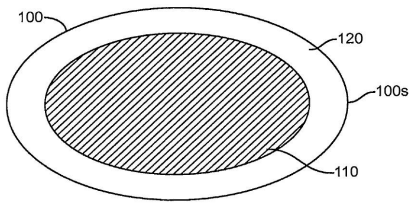


FIG. 15A

【 15 B 】

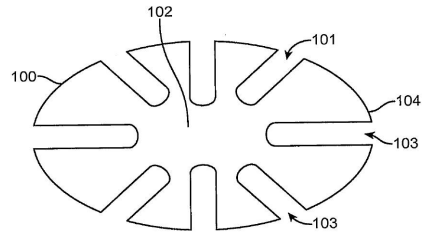


FIG. 15B

【 15 C 】

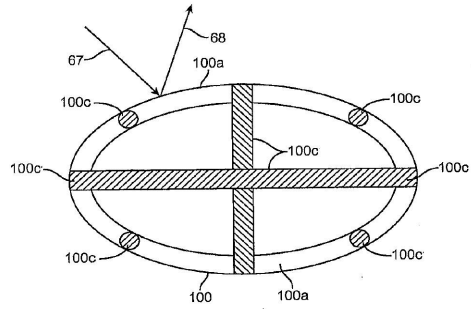


FIG. 15C

フロントページの続き

(72)発明者 イムラン, ミール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94022, ロス アルトス ヒルズ, プレンデル ドラ
イブ 12894

審査官 今井 貞雄

(56)参考文献 国際公開第2010/107507(WO, A1)
特表2009-535155(JP, A)
国際公開第1996/007440(WO, A2)
国際公開第2000/054660(WO, A1)
国際公開第2010/051369(WO, A1)
特表2006-528500(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 37/00